



キラルホスフィン酸-リン酸触媒の設計・開発に基づくアルデヒド水和物とシロキシジエンとのエナント選択的ヘテロDiels-Alder反応

著者	鳴海 智裕
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16764号
URL	http://hdl.handle.net/10097/64134

博 士 論 文

キラルホスフィン酸－リン酸触媒の設計・開発に
基づくアルデヒド水和物とシロキシジエンとの
エナンチオ選択的ヘテロ Diels－Alder 反応

鳴海 智裕

平成 2 7 年

論文目次

第一章 諸言

第二章 オルト位に置換基を有するアリールホスフィン酸の合成及びホスフィン酸－リン酸の設計・合成・触媒機能の評価

第三章 キラルホスフィン酸－リン酸の合成

第四章 キラルホスフィン酸－リン酸触媒によるシロキシジエンとアルデヒド類とのエナンチオ選択的ヘテロ Diels－Alder 反応

第五章 結言

博士論文要約

第一章

有機分子触媒による触媒的不斉合成は、21世紀の初頭に誕生した有機合成の新しい分野である。相関移動触媒、プロリン、及びその類縁体など優れた有機分子触媒が数多く報告されている。当研究室で開発を進めている有機分子触媒の一つとしてキラルブレンステッド酸触媒が挙げられる。現在、キラルブレンステッド酸触媒の開発研究では、適用可能な基質の拡充に加え、これまでにない機能を付与した触媒の創出に焦点が当てられている。本博士研究では、不斉触媒反応の開発及び高立体選択性の獲得を目的として、酸性官能基としての活用例が限られているホスフィン酸を用い、新規キラルブレンステッド酸触媒の設計・合成を行った。また、合成した触媒の機能評価を、アルデヒド水和物をジエノフィル前駆体とするヘテロ Diels－Alder 反応に適用して行った。

第二章

ホスフィン酸をブレンステッド酸触媒とする反応例は非常に限られているが、その理由の一つとして、ホスフィン酸の合成手法ならびに分子修飾法が限られることが挙げられる。本章では、効率的なホスフィン酸の合成手法の確立に加え、これまでにない触媒活性の獲得を目的として、触媒分子内でリン酸基と組み合わせたホスフィン酸ーリン酸を設計し、合成した。また、合成した触媒の機能評価を行った。前半部分では、臭素化ビフェニルを出発原料とする効率的なホスフィン酸エステルの合成手法ならびに *meta*-Quarterphenyl 骨格を有するホスフィン酸ーリン酸の合成法の確立について述べた。特に、求核置換反応を活用することで、ホスフィン酸エステルのリン原子上に、収束的に種々の置換基を導入することに成功した。後半部分では、合成したホスフィン酸ーリン酸の触媒機能の評価を、アルデヒド水和物をジエノフィル前駆体とするヘテロ Diels-Alder 反応において行った。その結果、合成した触媒が市販のブレンステッド酸などと比べて高い触媒活性を示すことを見出した。

第三章

ホスフィン酸は、リン原子上に炭素置換基を導入できる点やリン原子上にキラリティーを発現し得る点など、興味深い構造的特徴を有している。そのため、キラルホスフィン酸触媒を開発することができれば、これまでにない触媒活性を有するキラルブレンステッド酸触媒として機能することが期待される。しかしながら、筆者が研究を開始した当初、ホスフィン酸をキラルブレンステッド酸触媒として用いた例は報告されていなかった。この理由として、リン原子上のキラリティーや炭素ーリン結合間の自由回転の制御が困難であることが挙げられる。これに対し筆者は、ホスフィン酸の隣接位にリン酸基を導入し、酸性官能基間の分子内水素結合相互作用を活用することで、この課題を克服することができると考えた。

キラルホスフィン酸ーリン酸は、ホスフィン酸ユニットを導入する位置により二種類の構造が可能となる。本章では、各々の構造について合成研究を行った。前半部分では、キラル骨格にリン酸部位を導入するキラルホスフィン酸ーリン酸 **A** の合成を、後半部分では、キラル骨格にホスフィン酸部位を導入するキラルホスフィン酸ーリン酸 **B** の合成を行った。特に、キラルホスフィン酸ーリン酸 **B** では、各工程とも比較的良好な収率で合成可能な経路を開発することに成功した。

第四章

ジエン類とアルデヒド類とのヘテロ Diels-Alder 反応は、生理活性物質や天然物に含まれるピラン環を短工程で立体選択的に構築することが可能なため、有用な反応として認識されている。これらの化合物を光学的に純粋な形で合成する手法は多くの研究者により報告されており、様々なジエンやアルデヒドを本反応系に適用できることが明らかとなっている。しかしながら、アルデヒド水和物をジエノフィル前駆体として用いた触媒的不斉ヘテロ Diels-Alder 反応については、筆者が研究を始めた段階では報告例が存在しなかった。第二章では、ホスフィン酸-リン酸触媒を用いることで、アルデヒド水和物をヘテロ Diels-Alder 反応のジエノフィル前駆体として活用できることを見出した。そこで、本章では、キラルホスフィン酸-リン酸触媒を用いることで、本反応系を不斉触媒反応へと展開することができると考えた。

検討の結果、2 位に *t*-ブチルジメチルシリル基を有するシロキシジエンを用いることで、良好なエナンチオ選択性で生成物が得られることを見出した。また、比較実験の結果から、本触媒が既存のキラルブレンステッド酸触媒とは異なる選択性を発現し得ることを明らかにした。

第五章

「キラルホスフィン酸-リン酸触媒の設計・開発に基づくアルデヒド水和物とシロキシジエンとのエナンチオ選択的ヘテロ Diels-Alder 反応」と題した本博士研究では、不斉触媒反応の開拓と高立体選択性の獲得を目的とし、酸性官能基としての活用例が限られているホスフィン酸を用い、分子内にホスフィン酸部位とリン酸部位を有するホスフィン酸-リン酸の設計・合成・触媒機能の評価を行った。特に、アルデヒド水和物をジエノフィル前駆体とするヘテロ Diels-Alder 反応において、ホスフィン酸-リン酸が既存のブレンステッド酸と比べ高い触媒活性を示すことを明らかにした。

本研究において得られた知見を基に、今後は、より簡便に合成あるいは利用が可能なキラルホスフィン酸触媒の創出が期待される。